

## POLYVINYLLIDENE FLUORIDE MEMBRANE

5. W 1239-01

**Patent number:** JP7265674  
**Publication date:** 1995-10-17  
**Inventor:** DEGEN PETER J; SIPSAS IOANNIS P; RAPISARDA GREGORY C; GREGG JOSEPH  
**Applicant:** PALL CORP  
**Classification:**  
- international: B01D71/34  
- european:  
**Application number:** JP19940336157 19941222  
**Priority number(s):**

## Also published as:

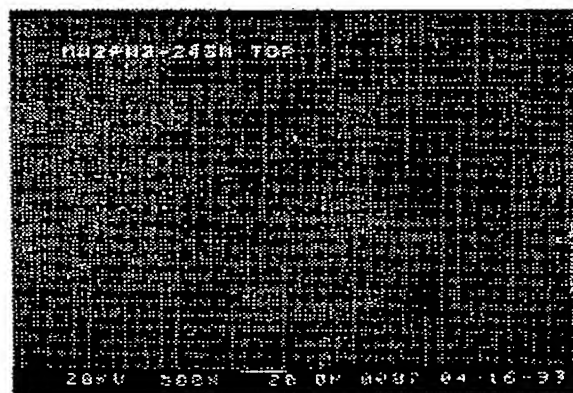
US5736051 (A1)  
NL9402134 (A)  
JP2001187325 (A)  
ITTO940998 (A)  
GB2285010 (A)

more &gt;&gt;

## Abstract of JP7265674

**PURPOSE:** To prepare a filter membrane capable of removing small particles from a liquid effectively, having the smallest absorptivity and capable of testing its perfection before actual usage, and provide a process for manufacturing the same.

**CONSTITUTION:** This polyvinylidene fluoride membrane is a homogeneous, skinless and porous membrane having a KUF of at least about 15 psi (103 kPa) when tested by using liquid pairs having an interfacial tension of about 4 dyne/cm (4 mN/m). The membrane is manufactured by preparing a casting solution comprising polyvinylidene fluoride and its solvent, heating the casting solution to a uniform temperature of about 57 to 60 deg.C, forming a film by spreading the casting solution onto a support, quenching the film in a quench bath so as to form a porous membrane, and washing and drying the membrane.



Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-265674

(43) 公開日 平成7年(1995)10月17日

(51) IntCl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
B 0 1 D 71/34		9153-4D		

審査請求 未請求 請求項の数26 F D (全 20 頁)

(21) 出願番号	特願平6-336157	(71) 出願人	590000950 ポール・コーポレーション PALI CORPORATION アメリカ合衆国ニューヨーク州11548, イー スト・ヒルズ, ノーザン・ブルヴァー ド 2200
(22) 出願日	平成6年(1994)12月22日	(72) 発明者	ピーター・ジェイ・デジェン アメリカ合衆国ニューヨーク州11743, ハ ンティントン, グラデス・ウェイ 24
(31) 優先権主張番号	1 7 3 7 5 5	(74) 代理人	弁理士 湯浅 恭三 (外6名)
(32) 優先日	1993年12月22日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		
(31) 優先権主張番号	3 2 7 6 2 2		
(32) 優先日	1994年10月24日		
(33) 優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリフッ化ビニリデン膜

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 小さな粒子を液体から効果的に除去し、最小の吸着性を示しかつ実際の使用前に完全性を試験しうる濾過膜、およびその製造方法を提供する。

【構成】 約4 dyne/cm (4 mN/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15 psi (103 kPa) の $K_{tr}$ を有する、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜。ポリフッ化ビニリデンおよびそれに対する溶剤を含むキャストイング溶液を調製し、キャストイング溶液を約57-約60℃の均一な温度に加熱し、該キャストイング溶液を支持体上に展延してフィルムを形成し、フィルムを急冷浴中で急冷して、これにより多孔質膜を形成させ、そして洗浄および乾燥させる。

1

2

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 約4mM/mの界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約103kPaの $K_{0r}$ 、および/または(b) T<sub>1</sub>バクテリオファージに対して少なくとも約10°の力価低下を有する、等方性、スキンスレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜。

【請求項2】 膜が約103-約345kPaの $K_{0r}$ を有する、請求項1に記載の膜。

【請求項3】 膜がT<sub>1</sub>バクテリオファージに対して少なくとも約10°の力価低下を有する、請求項1または2に記載の膜。

【請求項4】 膜がPR772大腸菌ファージおよび/またはPP7バクテリオファージに対して少なくとも約10°の力価低下を有する、請求項3に記載の膜。

【請求項5】 膜がPP7バクテリオファージに対して約10°以下の力価低下を有する、請求項1-4のいずれか1項に記載の膜。

【請求項6】 膜が約500μm以下の厚さを有する、請求項1-5のいずれか1項に記載の膜。

【請求項7】 膜が、膜を親水性にして蛋白質の吸着を受けにくくするポリマーの表面被膜を含む、請求項1-6のいずれか1項に記載の膜。

【請求項8】 ポリマーが、ヒドロキシル官能基を有する1種または2種以上のアクリル系またはメタクリル系モノマーを含む、請求項7に記載の膜。

【請求項9】 ポリマーが膜上に放射線グラフトされた、請求項7または8に記載の膜。

【請求項10】 放射線が電子ビーム線である、請求項9に記載の膜。

【請求項11】 膜から液体を除去するのに十分な条件下で膜をマイクロ波照射することにより湿式キャスト膜を乾燥させる点において改良された、多孔質膜の製造方法。

【請求項12】 膜がポリフッ化ビニリデンを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項13】 ポリフッ化ビニリデンおよびそれに対する溶剤を含むキャストリング溶液を調製し、該キャストリング溶液を約57-約60℃の均一な温度に加熱し、該キャストリング溶液を支持体上に展延してフィルムを形成し、該フィルムを急冷浴中で急冷して、これにより多孔質膜を形成させ、そして該多孔質膜を洗浄および乾燥させることを含む、膜の製造方法。

【請求項14】 膜をマイクロ波照射することにより少なくとも部分的に乾燥させる、請求項13に記載の方法。

【請求項15】 膜を親水性にして蛋白質の吸着を受けにくくするポリマーの表面被膜を膜に付与するために、膜を処理することを含む、請求項13または14に記載の方法。

【請求項16】 処理が、ヒドロキシル官能基を有する

1種または2種以上のアクリル系またはメタクリル系モノマーを含むポリマーを膜の表面に結合させることを含む、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 ポリマーが膜上に放射線グラフトされる、請求項15または16に記載の方法。

【請求項18】 放射線が電子ビーム線である、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 請求項11-18のいずれか1項に記載の方法により製造された膜。

【請求項20】 請求項1-10または19のいずれか1項に記載の膜に流体を導通することを含む、流体の濾過方法。

【請求項21】 流体が膜への導通前にウイルスを含み、かつ膜への導通後に含有するウイルスがより少ない、請求項20に記載の方法。

【請求項22】 重なり、かつシールされて、外表、内部、および2末端を備えたチューブ状構造を形成した側面を有し、このチューブの末端に末端キャップがシールされ、これらの末端キャップの少なくとも1つがチューブの内部へ達しうる中心開口を備え、かつこれらのシールがすべて流体機密である、請求項1-10または19のいずれか1項に記載の膜を含むフィルター要素。

【請求項23】 膜が波形に形成された、請求項20に記載のフィルター要素。

【請求項24】 膜の側面のうち少なくとも1つが多孔質支持体層に付着した、請求項22または23に記載のフィルター要素。

【請求項25】 フィルター要素が互いに付着した多数の膜を含む、請求項24に記載のフィルター要素。

【請求項26】 それぞれの膜が付着している多孔質支持体層により膜が分離された、請求項25に記載のフィルター要素。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】発明の技術分野

本発明は、ポリフッ化ビニリデンを含む多孔質膜、ならびにその膜を製造および使用方法に関するものである。本発明の膜は特に薬剤溶液および他の溶液の濾過、特にそれらの溶液からのウイルスの除去に有用であることが見出された。

## 【0002】発明の背景

宿主である動物またはヒトに投与することを意図した溶液、たとえば薬剤溶液および生命維持溶液の調製に際しては、それらの溶液は宿主において不都合な反応を生じる物質を可能な限り含有しないことが重要である。このような特に重大な汚染物質の1つはウイルスである。ウイルスは世界的に恐れられている多数の疾病、たとえばポリオ、肝炎およびエイズの原因である。

【0003】ウイルスを除去または不活化するために幾つかの異なる物理的および非物理的方法が現在採用されている。ウイルスを不活化するために採用されている非

物理的方法には、たとえば熱による殺菌法および化学的処理法が含まれる。しかしこれらの方法はすべてのウイルスに均等に作用するわけではない。さらに、生物学的療法薬が存在する場合、それらの薬物も不活化される可能性がある。さらに、化学的処理に用いられる薬品が宿主に有害な作用を及ぼす可能性もある。

【0004】他の方法は物理的分離処理を伴うものである。それらの処理には、溶液からウイルスを除去するために濾過膜、たとえば対称または非対称の微孔質膜または限外濾過膜が用いられる。それらの膜は吸着、篩分け、または吸着と篩分けの組み合わせによりウイルスを除去する。篩分け処理はよりいっそう制御可能であるため、また篩分けの場合ウイルスが濾過膜を偶然に通過する可能性がより低いから、吸着法より篩分けの方が一般に好ましい。

【0005】ウイルスを濾過する際、適切な濾材を選ぶためには標的ウイルスの大きさを考慮しなければならない。必ずしもすべてのウイルスが同じ大きさをもつとは限らないが、ウイルスは一般に“大型”ウイルスまたは“小型”と特性付けられる。大型ウイルスには有効直径約0.08  $\mu\text{m}$ 以上のウイルス、たとえばアデノウイルス、レオウイルスおよびヘルペスウイルスが含まれる。小型ウイルスには、有効直径約0.025-0.028  $\mu\text{m}$ のウイルス、たとえば肝炎ウイルス、ポリオウイルスおよびパルボウイルスが含まれる。

【0006】ウイルスの効果的な篩分けは現在では利用しうる濾材により制限されている。ウイルスを篩分けするために微孔質および限外濾過膜の両方が提示されているが、これらの膜はそれぞれ種々の観点で不適切である。

【0007】微孔質膜は等方性かつスキンレス (skinless) であることを特色とする。すなわちそれらは一定のポア構造をもち、たとえば力価低下 (titer reduction) により測定したそれらの粒子除去能は、ポアサイズおよび膜厚に依存する。しかし現在得られるこの型の膜の最小平均ポアサイズは約0.04  $\mu\text{m}$ 、たとえばウルチポル (Ultipor) N66-NDP (ボール・コーポレーション、ニューヨーク州グレン・コープ) にすぎない。それらの膜は妥当な膜厚を用いると比較的大きなウイルスを除去することはできるが、それらは一般に比較的小さいサイズのカテゴリーに属するものを除去することはできない。より小さなポアを有する微孔質膜を製造する試みは、今日まで成功していない。

【0008】限外濾過膜は非対称であることを特色とする。すなわちそれらはそれらの厚さにわたって不均一なポアサイズをもつ。詳細には、それらの膜は一般に一体となった2層からなり、1層はスリット様の割れ (slit-like fissure) と呼ばれるものを示す薄いスキンであり、これに対し他方の層は高い密度

の指様の貫入 (finger-like intrusion) またはマクロポイドを含む厚い構造である。この薄いスキンは比較的小さいポアサイズをもち、一方厚い構造は比較的大きなポアサイズをもつ。膜にその濾過等級を付与するのは、膜の他の部分と一体となったこのスキンである。限外濾過膜は一般にポア直径範囲0.001-0.02  $\mu\text{m}$ のものが得られる。

【0009】理想的には一体スキンは厚い支持体のマクロポイドを完全に覆う。しかし実際には、マクロポイド上のスキンはほとんど常に有意の欠陥、たとえば亀裂、ピンホール、ならびに他の欠陥および欠点を含み、これは使用に際してスキン層を引き裂き、または破損させる。従って膜の完全性 (integrity) およびその除去等級に関して確実性が得られない。

【0010】このように限外濾過膜は実際に使用されているが、完全性の欠陥という点からみて統計に基づいて使用されているのである。すなわちいずれの欠陥も濾過すべき液体のごく一部が通過するにすぎず、かつ濾過されるすべての液体のうちの一部が除去したい不都合な物質を含有するにすぎないので、確率的にはそれらの物質が膜を通過するのはごく少量にすぎない。これはある種の用途については許容しうるが、他の多くの用途、特に濾過される液体がヒトまたは動物に投与することを意図したものであり、かつ膜を通過したウイルスなどが受容者にとって健康上の重大な問題を生じる可能性がある状況においては、許容されない。

【0011】さらに、許容しうる限外濾過膜の製造は、それらの構造およびその構造に常に付随する欠陥からみて困難である。今日まで、実際に欠陥のない限外濾過膜は製造されていない。さらに、限外濾過膜の濾過特性のすべてに関与するスキンが極めて薄い (厚さ数ミクロンのオーダー) ため、同じ水準の欠陥、ポアサイズ、およびポアサイズ分布をもつ限外濾過膜を一貫して再現することは極めて困難である。さらに、これらの膜の完全性その他の特性は、製造後および実際の使用前に容易に試験することすらできない。一般的な試験法、たとえば“パルポイント”およびK<sub>1</sub>試験法は、膜を破壊し、または他の形で損傷を与えるために、著しく高い試験圧力を必要とするからである。

【0012】従ってウイルスなどの小さな粒子を液体から効果的に、かつ予想可能な状態で除去しうる濾過膜に対する強い要望が依然としてある。このような膜は、汚損 (fouling) その他の不都合な濾過作用を防止するために、好ましくは最小の吸着性を示すべきである。さらに、濾過膜は容易に再現することができ、かつ実際の使用前に完全性を試験しうるものでなければならない。このような膜を製造するための、商業的に適用しうる方法も望まれる。本発明は、このような濾過膜、ならびにそのような膜を製造および使用する関連の方法を提供する。本発明のこれらおよび他の目的および利点、

ならびに他の付加的特色は、本明細書に提示する本発明の説明から明らかになるであろう。

#### 【0013】発明の概要

本発明は、約4 dyne/cm (4mM/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15 psi (103 kPa)、好ましくは約50 psi (345 kPa) 以下の $K_{vf}$ を有する、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜を提供する。本発明の膜は、好ましくはT<sub>1</sub>バクテリオファージに対して、より好ましくはPR772大腸菌ファージに対して、さらに好ましくはPP7バクテリオファージに対しても、少なくとも約10<sup>8</sup>の力価低下を有する。本発明の膜は約20 mil (500 μm) 以下、さらに約5 mil (125 μm) 以下の薄い厚さであることが可能である。

【0014】本発明は、ポリフッ化ビニリデンおよびそれに対する溶剤を含むキャスト溶液を調製し、該キャスト溶液を約57-約60℃の均一な温度に加熱し、該キャスト溶液を支持体上に展延してフィルムを形成し、該フィルムを急冷浴中で急冷して、これにより多孔質膜を形成させ、そして該多孔質膜を洗浄および乾燥させることを含む、これらの膜の製造方法をも提供する。

#### 【0015】好ましい態様の説明

本発明は、従来このような膜につき達成されているものより低いポア等級をもつ新規な、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜を提供する。本発明の膜のポアサイズ特性は、 $K_{vf}$ および力価低下により表すことができる。

【0016】詳細には、本発明は約4 dyne/cm (4mM/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15 psi (103 kPa)、好ましくは少なくとも約17 psi (117 kPa)、極めて好ましくは少なくとも約20 psi (138 kPa) の $K_{vf}$ を有する、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜を提供する。本発明の膜は、一般に約4 dyne/cm (4mM/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、約50 psi (345 kPa) 以下、たとえば約15 psi (103 kPa) - 約50 psi (345 kPa) の $K_{vf}$ を有し、より好ましくは約40 psi (276 kPa) 以下、たとえば約17 psi (117 kPa) - 約40 psi (276 kPa) の $K_{vf}$ を有するであろう。より一般的には、本発明の膜は約4 dyne/cm (4mM/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、約30 psi (207 kPa) 以下、たとえば約18 psi (124 kPa) - 約30 psi (207 kPa) の $K_{vf}$ を有するであろう。

【0017】本発明の膜は種々のファージに対するその力価低下をも特色とする。本発明の膜は好ましくはT<sub>1</sub>

バクテリオファージに対して、より好ましくはこれより小さなPR772大腸菌ファージに対しても、また極めて好ましくはこれよりさらに小さなPP7バクテリオファージに対しても、少なくとも約10<sup>8</sup>の力価低下を有する。本発明の個々の膜の力価低下は、膜の $K_{vf}$ および厚さに基づいて十分に予測することができる。さらに力価低下はかなり厳密な限界内に調整することができ、これはポアサイズ分布が狭いことを立証する。たとえば本発明の膜はT<sub>1</sub>バクテリオファージに対して、またはPR772大腸菌ファージに対してすら、少なくとも約10<sup>8</sup>の力価低下を有し、一方PP7に対しては約10<sup>3</sup>以下の力価低下を有する。

【0018】本発明の膜は適切ないかなる厚さとなるように製造することもでき、かつ目的厚さを達成するために積層することもできる。一般に本発明の膜は、約20 mil (500 μm) 以下、好ましくは約10 mil (250 μm) 以下、極めて好ましくは約5 mil (125 μm) 以下の厚さをもつ。大部分の用途にとって、本発明の膜は約3 mil (75 μm) - 約5 mil (125 μm) の厚さをもつことができる。本発明の膜はこのような種々の厚さをもつことができ、なおかつ上記の $K_{vf}$ および/または力価低下値を特色とする。たとえば本発明の膜は極めて薄い厚さ、たとえば約1-5 mil (25-125 μm) の厚さ、または1-3 mil (25-75 μm) の厚さにすら製造することができ一方、なおかつウイルスに対して卓越した力価低下を備えている。

【0019】本発明の膜は等方性であるので、実質的に均一かつ対称的なポア構造をもつ。本発明の代表的な膜を図1A (500×) および1B (5,000×) の電子顕微鏡写真——これは本発明の膜の微細かつ均一なポア構造を表す——、ならびに図2Aおよび2B (両方とも10,100×) の走査型電子顕微鏡写真——これは同一膜の上面および底面図を表す——に示す。さらに本発明の基材の等方性は、図4のグラフにおける直線プロットにより説明される。この図は、対数目盛り上の膜厚に無関係な膜圧降下(ΔP) (in. Hg/mil および cmHg/mil) - 対 -  $K_{vf}$  (psi および kPa) のプロットを示す。得られた直線状の線は等方性膜を指示するものである。

#### 【0020】 $K_{vf}$ の測定

微孔質膜に特徴的なポアサイズを評価するために、従来“バブルポイント”試験法(ASTM F316-86)および $K_L$ 試験法(米国特許第4,340,479号明細書)として知られる試験法が採用されている。これらの試験法、特に $K_L$ 試験法は本発明の膜を評価するために採用しうるが、これらの試験法は極めて小さなポアに関して高い圧力を必要とし、これは信頼性の問題を生じる可能性がある。従って本発明の膜は、極めて小さなポア等級をもつ膜のポアサイズおよび完全性をより高

い信頼性をもって評価する手段を提供するためにボール・コーポレーションにより開発された $K_{VF}$ 試験法を用いて解明することが好ましい。

【0021】 $K_{VF}$ 試験法は米国特許出願第07/882,473号明細書、1992年5月13日出願、に記載されている。 $K_{VF}$ 試験法によれば、試験すべき膜をまず、膜を完全にぬらすことができる湿潤液で十分にぬらす。膜をぬらすために用いた湿潤液と不混和性であるが、低い安定な界面張力をもつ置換液(displacing liquid)を湿潤膜の上流側と接触させる。次いで置換液に徐々に圧力を付与し、膜を通る置換液の流れを付与圧力の関数として測定する。置換液は、安定であり、かつ湿潤液と不混和性でなければならず、これら2液の界面張力は約10 dyne/cm (10 mN/m)以下でなければならない。界面張力を10 dyne/cm (10 mN/m)以下に制御すると、普通は水/空気界面を用いて行われる同様な試験法の場合(すなわち $K_L$ またはバブルポイント試験法の場合)よりはるかに低い圧力で流体置換を行うことができる。さらに、2液の界面張力は試験操作期間中、一定に維持されることが重要である。膜の単位面積当たりの膜を通る置換液の流量を、付与した圧力の関数としてプロットすることができ、得られた線の急勾配部分に回帰分析により直線を引くと、これは特定の圧力値において水平軸と交差するであろう。この交差点が $K_{VF}$ 値とみなされ、これは膜のポアサイズと正比例する。欠陥のない膜には拡散流がないので、 $K_{VF}$ 値以前に膜を通る置換液の流量はゼロであり、すなわち流量-対-圧力の典型的なプロットにおいて水平な線となる。

【0022】本明細書に引用する $K_{VF}$ 値は、約4 dyn \* 30

化合物	界面張力 (dyne/cm) または (mN/m)
エチルエーテル	10.7
n-オクタノール	8.5
n-ヘキサノール	6.8
アニリン	5.85
n-ペンタノール	4.4
酢酸エチル	2.9
イソブタノール	2.1
n-ブタノール	1.8 1.6

上記の表には有機液体と水のみを示したが、 $K_{VF}$ 試験法は前記のよういかなる不混和性液体対を用いて実施することもできる。

\* e/cm (4 mM/m) の界面張力を有する液体対を用いて試験された。特に本明細書に引用する $K_{VF}$ 値は、水で飽和されたn-ペンタノールを湿潤液として、n-ペンタノールで飽和された水を置換液として用いて測定された。1相が他相中へ溶解することにより周囲温度で約4.4 dyne/cm (4.4 mM/m)であるこれらの液体の界面張力が変化しないことを保証するために、不混和相を相互に飽和させる。他の因子、たとえば温度も、試験期間中の不混和性液体の界面張力が有意に変化するのを避けるために、試験操作中は比較的一定に維持すべきである。 $K_{VF}$ を測定するために他の液体対、たとえばn-ブタノールと水も使用しうるが、本明細書においてn-ペンタノールと水を用いた理由は、これにより得られる $K_{VF}$ 値が測定に好都合な範囲にあるからであり、かつn-ペンタノールと水の相互溶解度が高いため、これらの成分のうち一方が膜に選択的に吸着された場合に、得られる $K_{VF}$ 値にその吸着がほとんど、または全く影響を及ぼさないからである。他のアルコール/水系には、たとえばn-オクタノール/水、およびn-ヘキサノール/水が含まれ、もちろん他の非アルコール系液体対も $K_{VF}$ の測定に際して同様に使用しうる。

【0023】デイビスおよびライディール(J. T. Davies, E. T. Rideal)による書籍Interfacial Phenomena、第2版に報告される、水と相境界を形成する数種類の有機液体についての界面張力を、Chemical Rubber Handbook (CRC), 1970年編に報告された、水中における各種成分の溶解度と共に下記に示す。

【0024】

【表1】

温度 (°C)	溶解度 (g/100 g H <sub>2</sub> O)
20	7.5
20	0.054
25	
20	0.6
20	
25	
22	2.7
30	
15	8.5
20	
15	10.0
25	
20	
15	9.0

【0025】 $K_{VF}$ 試験法によれば、湿潤液体は単一の液状化合物、たとえばn-オクタノールであり、置換液もn-オクタノールに実質的に不溶性の単一化合物、たと

えば水であってよい。あるいは湿潤液は、第2の液状化合物、たとえば水で飽和された第1の液状化合物、たとえばn-ペンタノールからなる平衡混合物であってもよい。その場合、第1の液状化合物で飽和された第2の液状化合物が置換液として用いられる。いずれの態様に関しても、2液の界面張力は試験を実施する期間中、比較的一定に維持されることが重要である。たとえば相が組成的に安定であること、すなわちそれらの相が接触した場合に界面を越えていずれかの流体の正味流動が起こらないことが望ましい。従って湿潤液中における置換液の溶解度には実質的に変化が無い。変化があった場合、結果に影響を及ぼす可能性がある。

【0026】実施に際して $K_{VF}$ 試験は、通常は密に接触した流体で飽和された不混和相それぞれにつき行われる。たとえば水中におけるn-ペンタノールの溶解度は22℃で100gの水につき2.7gである。若干のn-ペンタノールが水に溶解するので、水相がn-ペンタノールで飽和されることが好ましい。同様にn-ペンタノール相については、それが水で飽和されることが好ましい。相互に飽和された相は、十分量の各流体を含有する混合物を容器または分液ろうと内で振盪することによって容易に達成される。本明細書に記載する試験および実施例においてそれぞれの場合、有機相が膜を湿潤させるために用いられた。これらの流体を逆転させること、すなわち膜を水相で湿潤させ、かつ膜の上流側を有機相で加圧することは、本方法の自明の延長である。

【0027】絶対 $K_{VF}$ 値はもちろん個々のアルコール/水系に応じて異なるが、他のアルコール/水系を用いて得られた数値は、それらのそれぞれの界面張力の比を用いてn-ペンタノール/水系の $K_{VF}$ 値との一般的な相関関係を求めることができる。たとえばn-ペンタノール/水における約45psi(310kPa)の $K_{VF}$ 値は、n-ブタノール/水における約18psi(124kPa)の $K_{VF}$ 値に等しい(すなわち45psi(すなわち310kPa)×1.8/4.4)。

#### 【0028】力価低下

力価低下はその膜が特定の粒子を流体から除去する能力を表すものである。従って力価低下は膜が生物、たとえば細菌およびウイルスを除去する能力の標準的尺度である。力価低下を測定する際には適切ないかなる粒子を用いてもよいが、本発明の膜の力価低下は、ゲル状リン酸緩衝液中の $T_1$ およびPP7バクテリオファージ(一般に $10^9-10^{10}$ バクテリオファージ/mlの水準の2種類のバクテリオファージの50:50混合物)で膜を攻撃することにより評価された。本明細書に報告された評価のためには、大腸菌(E. coli) ATCC #11303が $T_1$ ファージ源であり、緑膿菌(P. aeruginosa) ATCC #15612がPP7ファージ源であった。 $T_1$ およびPP7バクテリオファージのほか、本発明の膜はPR772大腸菌ファージに対し

でも試験された。本明細書に報告された評価のためPR772ファージの提供者は、カナダ国ケベック、ラバール・ユニバーシティー、医学部微生物学科、H. W. アッカーマン教授であった。

【0029】膜の力価低下は、流入液に含有されていたファージと流出液に得られたファージとの比率として定義される。 $T_1$ ファージの大きさは約0.078 $\mu$ mであり、PR772ファージの大きさは約0.053 $\mu$ mであり、PP7ファージの大きさは約0.027 $\mu$ mであるので、これらのファージは比較的大型、中型および比較的小型のウイルスに関して膜の除去効率を評価するための優れたモデルを提供する。膜は特定の粒子、たとえば比較的大型のウイルスの代表例としての $T_1$ ファージに対して少なくとも $10^8$ 、好ましくは少なくとも $10^{10}$ の力価低下を示す場合、一般にその粒子に対して“絶対”除去能をもつとみなされる。もちろんPR772またはPP7ファージに対する膜の絶対除去能によって、比較的大型のウイルスに対するその膜の絶対除去能が確認されるであろう。

【0030】これらの生物は急速に複製しうるので、被験溶液の濾液中のごく少量でも容易に検出することができる。従って被験溶液の濾液中にその特定のモデル生物を全く検出し得ないことは、その膜は実際に攻撃液体中のすべての生物が膜を通過するのを阻止したという事実の優れた確証である。さらに大部分の商業的プロセスにおける汚染物質として見出されるウイルスの量が約 $1.0^4$ /mlを越えることは稀であるので、本発明の膜が $10^8$ 以上の力価低下を示しうるとは、多様な液体、特に商業的プロセス、たとえば薬剤生産に関与するものからすべてのウイルスを除去することのほぼ絶対的保証となりうる。

【0031】力価低下は膜の $K_{VF}$ 値および膜の厚さの関数である。膜を越えた側の圧力降下は膜の $K_{VF}$ によって指数的に影響され、一方では膜を越えた側の圧力降下は膜の厚さによっては直線的に影響されるにすぎないので、個々の膜の力価低下のわずかな改良は一般に、たとえば多層の同一膜を調製することにより膜の厚さを増大させることによって、より経済的に達成しうる。

#### 【0032】圧力降下

膜を越えた側の圧力降下は、その膜を濾過のために用いる際に極めて重要である。本発明の膜は、膜を越えた側における満足すべき圧力降下( $\Delta P$ )で、特定の粒子に対して目的の力価低下を有利に提供する。本明細書において述べる圧力降下は、常法により、たとえば米国特許第4,340,479号明細書に記載される方法により計算され、本明細書に報告されるすべての圧力降下値(in. Hg (cmHg)またはpsi (kPa))は2ft/分(61cm/分)の一定の空気流速において測定された。

#### 【0033】製造方法



11

本発明の膜はポリフッ化ビニリデン (PVDF) から、本明細書に述べる特定の温度要件と組み合わせて、米国特許第4,340,479号明細書に記載の湿式キャスト法を用いて製造される。いずれか適切なポリフッ化ビニリデン、たとえばカイナル (Kynar (登録商標)) 761および761PVDF樹脂を使用する。ポリフッ化ビニリデンは一般に少なくとも約5,000ダルトンの分子量、好ましくは少なくとも約10,000ダルトンの分子量をもつ。

【0034】本明細書に記載される膜を製造するための本発明方法は、ポリフッ化ビニリデンおよびそれに対する溶剤を含むキャスト溶液を調製し、該キャスト溶液を約57-約60℃の均一な温度に加熱し、該キャスト溶液を支持体上に展延してフィルムを形成し、該フィルムを急冷浴中で急冷して、これにより多孔質膜を形成させ、そして該多孔質膜を洗浄および乾燥させることを含む。キャスト溶液の温度 (℃) -対-得られた膜の $K_{0.7}$  (psiおよびkPa) をプロットした曲線を含む図3のグラフに示されるように、キャスト溶液の温度は得られた膜の $K_{0.7}$  に正比例する。たとえば約58℃のキャスト溶液温度では約31psi (214kPa) の $K_{0.7}$  を有する膜が形成され、一方約60℃のキャスト溶液温度では約17psi (117kPa) の $K_{0.7}$  を有する膜が形成される。

【0035】意外にも、ポリフッ化ビニリデンのキャスト溶液を保持する温度が本発明の膜の製造に極めて重要であることが見出された。膜内のポア構造の実質的な均一性を保証するためには、キャスト溶液温度が均一であること、すなわち特定の温度 $\pm 0.01^\circ\text{C}$ であることを保証するように多大な注意を払わなければならない。さらに、本発明の基礎となる何らかの理論に拘束されることを意図するものではないが、キャスト溶液は少なくとも短期間の記憶をもつと思われ、従ってキャスト溶液がそのキャスト溶液の加工中のいずれかの時点で約60℃より著しく高い温度となった場合、たとえその後温度が約60℃より低下したとしても目的とする $K_{0.7}$  値をもつ本発明の膜を製造することは困難である。この明らかな効果に対する考えられる説明の1つは、キャスト溶液につき単一の温度が報告されるが、報告された温度は実際にはある範囲 (または分布) の平均であり、従ってキャスト溶液の有意部分が実際には報告された温度よりはるかに高い可能性があるということである。これは、漸次昇温させる高精度加熱装置を用いてキャスト溶液の目的温度に到達することによる本発明の好ましい技術を採用することによって、適切な膜の製造に特に成功したことを説明する (これはキャスト溶液に均一な温度を付与するだけでなく、キャスト溶液の一部が約60℃より著しく高くなる可能性をも少なくし、

12

より好ましくは加熱プロセスのいかなる特定の段階においても、目的とする最終温度のキャスト溶液を与える)。

【0036】本発明方法は適切な種々の様式で実施することができるが、本発明方法の好ましい態様は、粉末状のポリフッ化ビニリデン、この樹脂に対する溶剤、有利にはジメチルアセトアミド、および非溶剤、有利にはイソプロパノールからなる溶液の調製から始まる。この溶液は約10-約20重量%、有利には約15-約17重量%のポリフッ化ビニリデンを含む。溶液の残部は約90:10-約70:30、好ましくは約80:20の重量比の溶剤および非溶剤からなる。

【0037】次いでポリマー溶液の温度を目的とするキャスト溶液温度に高める。少量のポリマーは、1工程法において均一な温度で効果的に取り扱うことができる。たとえば1リットル溶液中の数百グラムのポリマーを、高い回転速度で攪拌する羽根車を備えたジャケット付きケトル内で均一に加熱することができる。これより多い量、特に商業的生産量については、ジャケット付きケトルなどの1工程加熱法を用いるのは、キャスト溶液に有意の温度変動が生じるため実用的でない。温度変動は本発明の膜を満足すべき状態で製造するためには避けなければならない。

【0038】従って比較的多量に関しては、温度を上昇させるのに必要な時間を最小限に抑えながら温度の均一性を慎重に制御するために、キャスト溶液の温度を段階的に上昇させることが好ましい。連続した各段階で温度を上昇させ、目的とする $K_{0.7}$  値をもつ膜を製造するのに必要なキャスト温度に近づける。ただしキャスト溶液が目的のキャスト温度を越えないことを保証するために、より高い均一性 (すなわち、より狭い温度分布) を保証する様式で行う。

【0039】特に、かなり多量のポリフッ化ビニリデンをサーモスタット制御式タンクに装入し、適切な溶剤および非溶剤の混合物に分散させることができる。キャスト溶液の混合に際して、タンクの温度はその内容物が目的のキャスト溶液温度より十分に低い約47-約51℃の温度に達しうる温度に保持される。この平均温度は、溶液の有意部分が約57-約60℃という目的のキャスト溶液温度を越えないことを保証するように選ばれる。これらの成分は、ポリフッ化ビニリデンが溶解し、得られた溶液がその装置で均一に加熱されるまで、たとえば約16時間程度、タンク内に滞留すべきである。

【0040】次いでキャスト溶液を好ましくは熱交換器を通して輸送してその温度を約52℃に高め、次いでインラインミキサー (または他の高精度加熱装置) に導通し、これによりキャスト溶液の温度を約57-約60℃ $\pm 0.01^\circ\text{C}$ という目的とする均一なキャスト溶液温度に高める。得られる膜内のポア構造



の均一性にとって、温度の均一性は極めて重要である。

【0041】キャストイング溶液をインラインミキサー内で加熱したのち、キャストイング溶液を支持体上に展延する(すなわちキャストイングする)前に、キャストイング溶液を増粘装置、たとえばキャストイング溶液の温度を約35℃程度に低下させる他の熱交換器に導通することにより、キャストイング溶液の粘度を一般に増大させる。次いでキャストイング溶液を適切な支持体、たとえばマイラー上に展延し、適切な急冷浴、たとえばジメチルアセトアミドおよびイソプロパノールの水溶液に浸漬することにより急冷し、そして常法により、たとえば脱イオン水で洗浄すると、本発明の膜が形成される。

【0042】洗浄が完了したのち、湿潤した膜を採取し、乾燥させる。乾燥はいずれか適切な手段、たとえばオープン内での加熱により行うことができるが、オープン内の場合のように直接的な熱の付与による乾燥は得られる膜のポアサイズを不都合に拡大することが見出された。しかしこれは、膜の乾燥を行うために膜にマイクロ波エネルギーを付与することにより克服された。周波数約24MHzのマイクロ波を用いるのが好ましいが、膜のポアサイズまたは $K_{av}$ 値が過度に影響されない限り、いかなる周波数も採用しうる。

#### 【0043】熱処理

得られたポリフッ化ビニリデン膜を、所望によりその特性の改良のために熱処理またはアニーリングすることができる。特に本発明の膜は、膜の強度を改良し、続いて親水化する条件下で加熱することができる。

【0044】好ましくは本発明の膜は、続いて親水化した場合に得られた親水化膜が実質的に均一な親水性をもつ状態が達成されるのに十分な期間、少なくとも約80℃の温度に加熱される。もちろん本発明の膜を、膜が軟質になり、その自重で、または熱処理中に膜を支持する何らかの機械的手段からの張力のため、変形するほど高い温度に加熱すべきではない。一般に温度の上限は約160℃であろう。加熱期間は加熱温度および処理される膜の性質に応じて異なるであろう。たとえば高温の表面と直接に接触した平坦なシートの形の膜の小片は熱に対して短時間、たとえば1分以内の暴露を必要とするにすぎないが、数百線フィートの巻き取られた膜は膜が適切な平衡温度に達するために低温で多数時間の加熱を必要とするであろう。極めて好ましくは、本発明の膜は約120℃の温度に約24-72時間、特に約48時間、加熱される。

【0045】本発明の膜の熱処理は膜を拘束せずに行うことができるが、膜の寸法変化、たとえば収縮を最小限に抑え、または避けるために、熱処理期間中、膜を寸法的に拘束することが好ましい。膜を寸法的に拘束するためには適切ないかなる手段も採用しうる。たとえば膜を枠に入れるか、または好ましくは膜の層間接触を防止するために間に挿入された材料、たとえば繊維不織材料と

共にコアまたはロール上に巻き付けることができる。極めて好ましくは、本発明の膜はポリエステル繊維不織材料が挿入されたロールの形で熱処理される。

【0046】ポリフッ化ビニリデン膜の熱処理については、米国特許第5,196,508および5,198,505号明細書に、より詳細に記載されている。これらの特許明細書には、ポリフッ化ビニリデン膜の熱処理により得られる表面改質の改良についても記載されている。

#### 10 【0047】表面改質

得られたポリフッ化ビニリデン膜は疎水性であり、濾過される液体中に存在する可能性のある蛋白質などを吸着する著しい傾向を示す。これらの特性は、それらが膜を越えた側における圧力降下の増大に関与し、最終的には膜の早期汚損、および/または特定の場合には膜表面における二次篩層の形成を生じる可能性があるため、望ましくない。そのため本発明の膜は、それを親水性(すなわち米国特許第4,880,548号明細書に記載のCWS T試験法により測定して臨界湿潤表面張力(CWS T)が少なくとも約72dyne/cm(72mN/m)をもつ)にし、蛋白質の吸着および汚損を受けにくくするために、表面改質することが好ましい。

【0048】本発明の膜のこのような表面改質は適切ないかなる様式で実施することもでき、好ましくは適切なモノマーを膜の表面にグラフト重合させることにより達成される。このようなモノマーの好ましい例には、アルコール官能基をもつアクリル系またはメタクリル系モノマー、たとえばヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、およびそれらの組み合わせ、特にヒドロキシプロピルアクリレートおよび/またはヒドロキシエチルメタクリレートが含まれる。米国特許第5,019,260号明細書に記載されるように、これらのモノマーをアルコール官能基を含まないアクリル系モノマー、たとえばメチルメタクリレート少量と組み合わせることもできる。

【0049】適切なモノマーを本発明の膜に重合させるためにはいかなる適切な手段も採用しうる。このような結果を得るためには放射線グラフトが好ましい方法である。放射線源はコバルト60、ストロンチウム90、およびセシウム137などの放射性同位体から、またはX線撮影装置、電子加速器および紫外線装置などの機械から得られる。しかし好ましくは放射線は電子ビーム線の形のものである。この形の放射線を用いることにより、極めて均一な放射線分布が得られることが見出された。これにより、他の放射線源、たとえばコバルト60を用いてグラフトさせた膜の場合と比較して、より均一にグラフトした最終生成物が得られる。

【0050】グラフト形成は一般に、膜を照射し、次いでそれを適切なモノマー溶液に浸漬するか、または膜を

適切なモノマー溶液に浸漬した状態で照射することにより達成される。いずれの方法を採用するかに関係なく、グラフト形成は酸素の不在下で、たとえば窒素雰囲気下で実施すべきである。酸素は放射線照射により形成された反応性部位と反応し、これにより目的とするポリマー結合に利用し得る部位の数が減少するからである。膜がモノマー溶液に浸漬する前に照射される場合、ポリマーを膜の表面に結合させるための反応性部位の損失を生じる不都合な反応を避けるために、可能な限り速やかに膜をモノマー溶液に接触させるべきである。モノマー溶液はグラフト重合されるモノマーをいずれか適切な濃度で、一般に水自体、または適切なアルコール、たとえば

1-ブチルアルコールを含む水などの溶剤系中に1-10容量%含むことができる。本発明に関して好ましいモノマー溶液は、4容量%のヒドロキシプロピルアクリレート、25容量%の1-ブチルアルコール、および71容量%の脱イオン水である。膜のポリマーグラフト形成の詳細およびパラメーターは当技術分野で周知である。

【0051】グラフト重合は架橋剤の不在下で実施するが、特に上記のアクリレート系モノマーを膜の表面にグラフト重合させる場合は架橋剤を用いることが好ましい。本発明に関しては、適切ないかなる架橋剤も使用しうる。適切な架橋剤には、ジオールおよびポリオール、特に直鎖または分枝鎖脂肪族ジオール、たとえばエチレングリコール、1,2-プロピレングリコール、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジペンチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリテトラメチレンオキシドグリコール、およびポリ(エチレンオキシド-co-プロピレンオキシド)グリコールのジ-またはポリ-アクリレートおよびメタクリレート、ならびにトリオールアクリレート、たとえばトリメチロールプロパントリアクリレートが含まれる。本発明に使用しうる他の架橋剤の例には、アリル類、マレインイミド類、不飽和ジカルボン酸、芳香族ビニル化合物、ポリブタジエンおよびトリメリト酸エステルが含まれる。他の適切な架橋剤は米国特許第4,440,896、4,753,988、4,788,055および4,801,766号明細書に記載される。

【0052】ポリエチレングリコールの分子量が約200-約600であるポリエチレングリコールジメタクリレートが、本発明に関して好ましい架橋剤である。ポリエチレングリコール600ジメタクリレート、特に膜表面への放射線グラフト用ヒドロキシプロピルアクリレートと組み合わせたものが、極めて好ましい架橋剤である。

【0053】架橋剤は適切ないかなる量で用いることもできる。一般に架橋剤はグラフト溶液に約0.025-約5容量%の量、より一般的には約0.05-約2容量%の量で添加される。たとえば4容量%のヒドロキシ

ロピルアクリレートの水および1-ブチルアルコール中に含有するモノマー溶液は、約0.5容量%のポリエチレングリコール600ジメタクリレートを架橋剤として含有する。

#### 【0054】具体的用途

本発明の膜は、限外濾過膜が現在用いられている多くの用途を含めた、適切ないかなる用途にも使用しうる。本発明の膜は、ウイルスおよびこれに類する大きさの粒子に対するこの膜の卓越した力価低下からみて薬剤学的液体の濾過に特に有用であるが、本発明の膜は適切ないかなる流体を濾過するためにも使用しうる。

【0055】従って本発明は、本発明の膜、特に約4 dyne/cm (4mM/m)の界面張力を有する液体対を用いて試験した場合に少なくとも約15 psi (103 kPa)の $K_{ov}$ を有し、および/または $T_1$ バクテリオファージに対して少なくとも約 $10^8$ の力価低下を有する、等方性、スキンスレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜に流体を導通することを含む、流体の濾過方法を提供する。本発明の膜に導通される流体は、たとえば膜に導通する前は $10^2$ /ml、さらには $10^4$ /mlを超えるウイルスを含んでもよく、これらのウイルスが流体から除去され、このため流体は膜に導通したのちには含まれるウイルスが $10^2$ /ml未満であるか、またはウイルスを含まない場合すらある。従って本発明の膜を用いて流体を処理し、含有されるウイルスを減少させ、または除去することができ、またウイルスの同定、試験などのために、この膜を用いて流体からウイルスを採集および濃縮することもできる。

【0056】本発明の膜は比較的容易に完全性を試験し、かつ商業的に一貫して製造しうるため、本発明の膜は特定の物質につき予想可能な除去等級を提供しうる。さらに本発明の膜の卓越した除去特性は、膜を越えた側の妥当な圧力降下において得られる。従って本発明の膜を限外濾過膜が現在用いられている用途に使用しうる限り、本発明の膜はそれらの同じ用途において限外濾過膜より望ましく、かつ性能が優れている。

【0057】本発明の膜は単独で用いることができ、または適切な支持構造物と組み合わせることができる。また本発明の膜は適切なフィルター、濾過カートリッジなどにおいて使用しうる。もちろん、本発明の膜内のポア構造が高度に均一であること、およびグラフトした態様の蛋白質吸着感受性が低いことからみて、本発明の膜はデッドエンド濾過用、および接線または直流濾過用に使用しうる。

【0058】本発明の膜はフィルター要素、たとえば一般に米国特許第4,340,479号明細書に記載のフィルターカートリッジにおいて特に有用であると期待される。本発明の膜を用いる好ましいフィルター要素は、シート状の本発明の膜からなり、膜の側面が重なり、かつシールされて、外表、内部、および2末端を備えたチ

17

チューブ構造を形成し、このチューブの末端に末端キャップがシールされ、これらの末端キャップの少なくとも1つがチューブの内部へ達しうる中心開口を備え、かつこれらのシールがすべて流体機密である。このフィルター要素において本発明の膜は好ましくは波形に形成されて、フィルター要素の容量に対し大きな膜表面を提供する。膜の側面のうち少なくとも1つは一般に多孔質支持体層に付着しており、この状態の場合、一般に膜および多孔質支持体層が両方とも波形に形成される。フィルター要素は本発明の単一膜を含んでもよく、またはより好ましくは互いに付着した多数のこれらの膜を含む。フィルター要素中に多数の膜がある場合、それぞれの膜が付着している多孔質支持体層により膜が分離されていることが好ましい。本発明のフィルター要素の他の点は適切ないかなる構造であってもよく、かつ適切ないかなる材料から作成することもできる。たとえば末端キャップは適切なポリマー材料、たとえばポリエステル、特にポリブチレングリコールテレフタレートまたはポリエチレングリコールテレフタレートから作成することができる。フィルター要素は当技術分野で周知の方法により作成することができる。

【0059】以下の実施例は本発明をさらに説明するものであり、もちろん本発明の範囲を何らかの形で限定するものとはみなすべきでない。

#### 【0060】実施例1

この実施例は本発明による幾つかの膜の製造を示す。キャストリング溶液温度が得られる濾過膜の $K_{UF}$ に及ぼす\*

試料	温度 ( $^{\circ}\text{C} \pm 0.01^{\circ}\text{C}$ )
1A	58.22
1B	58.97
1C	59.77
1D	60.17

得られたデータをキャストリング溶液温度( $^{\circ}\text{C}$ )—対— $K_{UF}$ (psiおよびkPa)の形で図3のグラフとしてプロットする。これらのデータから明らかなように、約57—約60 $^{\circ}\text{C}$ の範囲のキャストリング溶液温度は、そのキャストリング溶液から製造された濾過膜の $K_{UF}$ をそれに対応して低下させる。

#### 【0065】実施例2

この実施例は、膜を親水性にして蛋白質の結合に対する感受性を低下させるためのグラフト重合被膜を備えた本発明のポリフッ化ビニリデン膜の製造を示す。これらの膜のグラフト処理前後両方の特性を評価して、グラフト処理が膜のポア等級に不都合な影響を及ぼすことがなく、濾過膜を越えた側のわずかな圧力降下増大に関与するにすぎないことが立証された。

【0066】実施例1に記載の方法に従って、異なる $K_{UF}$ 値をもつ数種類の膜を製造した。それぞれの膜の一部

18

\*影響を立証するために、種々のキャストリング溶液温度を用いて各種の濾過膜を製造した。

【0061】キャストリング溶液を17.0重量%のポリフッ化ビニリデン樹脂、66.4重量%のジメチルアセトアミド(溶剤)、および16.6重量%のイソプロパノール(非溶剤)から調製した。このキャストリング溶液を密閉容器内で攪拌して、ポリフッ化ビニリデン樹脂を上記の80:20w/w溶剤/非溶剤混合物に溶解し、キャストリング溶液の温度を50.9 $^{\circ}\text{C}$ に高め、そしてこの温度に保持した。

【0062】次いで4種類のキャストリング溶液試料をインラインミキサーに導通し、それぞれのキャストリング溶液試料を異なる温度に高めた。次いで各溶液を冷却して粘度を高め、支持体上にフィルムとしてキャストリングし、42重量%の水、51重量%のジメチルアセトアミド、および7重量%のイソプロパノールからなる急冷浴に浸漬した。急冷浴は30 $^{\circ}\text{C}$ に保持された。キャストフィルムは一般に急冷浴に1分未満接触した。次いで得られた膜を水で洗浄して溶剤を除去し、膜を収縮防止のために拘束してマイクロ波乾燥させた。こうして4種類のキャストリング溶液それぞれを用いて膜が製造された。

【0063】キャストリング溶液試料それぞれの温度、および得られた膜それぞれの $K_{UF}$ 値を以下に示す。

#### 【0064】

【表2】

$K_{UF}$ (psi) [kPa]
30 [207]
23 [159]
18 [124]
17 [117]

を電子ビームグラフト法によりグラフトさせた。詳細には、膜を電子ビーム発生装置(175kVおよび3mAmpの設定)に20ft/分(約6.1m/分)の速度で、全照射線量2.4Mradに達するように導通した。次いで膜を4容量%のヒドロキシプロピルアクリレート、25容量%のt-ブチルアルコール、および71容量%の脱イオン水のグラフト溶液に導通し、窒素雰囲気下に(すなわち酸素から保護して)巻き取り、数時間保存したのち、グラフトしていないモノマーを含有しなくなるまで洗浄した。グラフトした膜を100 $^{\circ}\text{C}$ で10分間、フレーム乾燥(frame-dry)した。

【0067】グラフトしていない形およびグラフトした形の膜それぞれの $K_{UF}$ 、厚さ、および膜を越えた側の圧力降下を測定し、結果を下記に示す。

#### 【0068】

【表3】

試料	非グラフト膜			グラフト膜		
	厚さ	$K_{UF}$	$\Delta P$	$K_{UF}$	$\Delta P$	水 湿潤性
	(mil $\pm$ 0.2 mil) ( $\mu m \pm 5 \mu m$ )	(psi) [kPa]	(in. Hg) (cm Hg)	(psi) [kPa]	(in. Hg) (cm Hg)	
2A	1.6 [41]	17 [117]	5.6 [14.0]	16 [124]	5.7 [14.5]	有り
2B	1.6 [41]	24 [165]	10.2 [25.9]	25 [172]	13.8 [35.1]	有り
2C	1.9 [48]	21 [145]	16.7 [42.4]	24 [165]	28.7 [72.9]	有り
2D	2.0 [51]	24 [165]	16.6 [42.2]	25 [172]	28.7 [72.9]	有り
2E	1.9 [48]	17 [117]	8.0 [20.3]	16 [110]	6.8 [17.3]	有り

得られたデータから明らかなように、本発明の膜のグラフト処理はこれらの膜を好都合に親水性、すなわち水湿潤性にし、一方では $K_{UF}$ に不都合な影響を及ぼすことはなく、膜の圧力降下特性にわずかに影響するにすぎない。

#### 【0069】実施例3

この実施例は、本発明の膜に特徴的な、種々のウイルスに対する卓越した力価低下を示す。

【0070】種々の膜（厚さ1.5-2.0mil（38-50 $\mu m$ ）の142mmのディスク）を実施例1に記載の方法に従って製造し、実施例2に記載の方法に従ってグラフト処理した。グラフトした膜をゲルリン酸緩衝液中の $T_1$ およびPP7バクテリオファージ（約10\*

\*10バクテリオファージ/mlの量）の50:50混合物で攻撃した。先に述べたように、 $T_1$ ファージの大きさは約0.078 $\mu m$ であり、一方PP7ファージの大きさは約0.027 $\mu m$ である。従ってこれらのバクテリオファージは実際にそれぞれ比較的大型および比較的小型のウイルスを代表する。単独または多層のそれぞれの膜の力価低下を、流入液に含有されていた個々のファージ対一流入液中に存在するファージの比率として測定した。グラフトしていない膜の $K_{UF}$ 、試験した膜の層数、および各ファージに対する力価低下（ $T_R$ ）を下記に示す。

【0071】

【表4】

試料	$K_{UF}$ (psi) [kPa]	層数	$T_R$ ( $T_1$ ファージ)	$T_R$ (PP7 ファージ)
3A	23 [159]	3	$>1.3 \times 10^{10}$	$>4.4 \times 10^9$
3B	21 [145]	3	$>1.3 \times 10^{10}$	$8.0 \times 10^6$
3C	24 [165]	1	$>9.1 \times 10^9$	$5.0 \times 10^1$
3D	24 [165]	2	$>9.1 \times 10^9$	$4.0 \times 10^2$
3E	24 [165]	3	$>1.0 \times 10^9$	$5.0 \times 10^4$
3F	24 [165]	3	$>1.0 \times 10^{10}$	$1.0 \times 10^5$
3G	23 [159]	3	$>1.0 \times 10^{10}$	$9.0 \times 10^5$
3H	17 [117]	3	$>1.0 \times 10^{10}$	5.7

得られたデータは、特に試料3Aによって明らかなように本発明の濾過膜が極めて高い力価低下をもち、ウイルスの“絶対”除去が可能であることを立証する。さらに試料3Cに例示されるように、この高い力価低下は著しく薄い膜につき達成しうる。さらに得られたデータは、本発明の濾過膜が極めて均一なポア構造をもつことを立証する。たとえば試料Hはすべての $T_1$ バクテリオファージを除去しうるが、本質的にすべてのPP7バクテリオファージを通過させる。従って試料Hは約0.078

—約0.027 $\mu m$ のポアサイズをもつ。これは極めて狭いポアサイズ分布である。

#### 【0072】実施例4

この実施例は、本発明の膜に特徴的な卓越したウイルス力価低下をさらに示す。

【0073】実施例3の試料Fと表示されたグラフトした濾過膜をゲルリン酸緩衝液中のPR772大腸菌ファージ（ $5.2 \times 10^8$ ファージ/mlの量）およびPP7バクテリオファージ（ $1.7 \times 10^9$ ファージ/ml

21

の量)の混合物で攻撃した。前記のように、PR772ファージの大きさは約0.053 $\mu$ mであり、PP7ファージの大きさは約0.027 $\mu$ mである。従ってこれらのファージは実際にそれぞれ中型および比較的小型ウイルスを代表する。単独または多層のそれぞれの膜の力価低下を、流入液に含有されていた個々のファージ対\*

試料  $K_{VF}$  層数  
(psl) [kPa]

3G 23 [159] 3

測定された結果は、中型ウイルスに対する本発明の膜の卓越した力価低下を確認する。さらにこれよりはるかに小さいPP7ファージに対するこの膜試料の除去効率が中程度であることからみて、この膜試料のポアサイズが極めて小さく、すなわち約0.053 $\mu$ m未満であることが示され、一方この試料のポアサイズ分布が極めて狭く、すなわち約0.027 $\mu$ m未満から約0.053 $\mu$ m未満までであることも示される。

#### 【0075】実施例5

この実施例は、比較的大型のウイルスに対する十分な力\*

試料	$K_{VF}$ (psl) [kPa]	$\Delta P$ (in. Hg) [cm Hg]
5A	17 [117]	6.8 [17.3]
5B	17 [117]	6.8 [17.3]

得られたデータは、約17psl (117kPa)の $K_{VF}$ および少なくとも約3.6mil (92 $\mu$ m)の厚さをもつ本発明の膜が比較的大型のウイルスに対して10<sup>8</sup>を越える力価低下を示すことを立証する。この実施例の本発明の膜が比較的大型のT<sub>1</sub>ファージに対して“絶対”除去能をもち、一方、比較的小型のPP7ファージに対しては本質的に除去能をもたないという事実は、本発明の基材が約0.078-約0.027 $\mu$ mのポアサイズをもつことだけでなく、ポアサイズ分布が極めて狭く、すなわち約0.078 $\mu$ m未満から約0.027 $\mu$ m以上までであることも立証する。

#### 【0078】実施例6

この実施例は、本発明のグラフトされた濾過膜の蛋白質★

22

\*一流入液中に存在するファージの比率として測定した。グラフトしていない膜の $K_{VF}$ 、試験した膜の層数、および各ファージに対する力価低下 ( $T_1$ ) を下記に示す。

【0074】

【表5】

$T_1$ (PR772 ファージ)	$T_1$ (PP7 ファージ)
$>5.2 \times 10^8$	$2.2 \times 10^6$

10※力価低下に関連して、本発明の膜のポアサイズについてのおおまかな操作下限を示す。

【0076】厚さ1.8mil (46 $\mu$ m)の膜を実施例1に記載した方法に従って製造し、 $K_{VF}$ 、圧力降下 ( $\Delta P$ )、ならびに $T_1$ およびPP7バクテリオファージに対する力価低下 ( $T_1$ ) に関して、実施例3の記載に従って評価した。得られたデータを下記に示す。

【0077】

【表6】

層数	$T_1$ (T <sub>1</sub> ファージ)	$T_1$ (PP7 ファージ)
1	$7 \times 10^6$	$<10$
2	$>9 \times 10^8$	$<10$

★吸着特性が低いことを示す。

【0079】実施例2の方法により製造されたグラフトされた濾過膜の試料 (試料6A-6D)、およびグラフトしていない対照 (試料6Eおよび6F) につき、浸漬負荷結合試験を実施した。それぞれの膜を、<sup>125</sup>I-ヤギIgGおよび200 $\mu$ g/mlの非標識ヤギIgGを含有するIgG溶液に60分間浸漬した。それぞれの膜をリン酸緩衝食塩水 (PBS) で洗浄し、吸着IgGにつき評価した。次いで膜を2M尿素中の1%SDS水溶液で洗浄し、再び吸着IgGにつき評価した。これらの評価の結果を下記に示す。

【0080】

【表7】

試料	支持体	グラフト 溶液	厚さ (mil) [ $\mu$ m]	PBS後 吸着 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> )	SDS後 吸着 ( $\mu$ g/cm <sup>2</sup> )
6A	PVDF	1% HEMA	1.9 [48]	25.9	19.5
6B	PVDF	9% HEMA	1.8 [46]	28.8	23.9
6C	PVDF	9% HEMA	1.7 [43]	22.4	19.6
6D	PVDF	4% HPA	1.7 [43]	12.4	8.8
6E	PVDF	none	1.6 [41]	-	86.6
6F	PVDF	none	1.5 [38]	-	82.6

得られたデータは、本発明の適切にグラフトされた濾過 50 膜が低い蛋白質吸着量を示すことを立証する。ヒドロキ

23

シエチルメタクリレート (HEMA) をグラフトさせた本発明の膜は、グラフトしていない対照と比較してはるかに低い蛋白質吸着を示した。さらに、ヒドロキシプロピルアクリレート (HPA) をグラフトさせた本発明の膜は、本発明の HEMA-グラフトさせた膜の約半分の量の蛋白質を吸着したにすぎない。

## 【0081】実施例7

この実施例は、本発明の膜のマイクロ波乾燥が膜の濾過\*

試料	K <sub>UF</sub>
	(キャストしたまま) (psi) [kPa]
7A	22 [152]
7B	22 [152]

これらの結果は、膜のマイクロ波乾燥が通常の乾燥と対照的に本発明の膜のポアサイズに実質的な影響を及ぼさないことを示す。

## 【0084】実施例8

この実施例は、本発明の膜の等方性、すなわち対称的ポア構造を示す。

【0085】K<sub>UF</sub>の異なる数種類の膜を実施例1に記載 20

24

\*特性に不都合な影響を及ぼさないことを示す。

【0082】実施例1に記載した方法に従って2種の膜試料を製造した。一方の膜はマイクロ波乾燥機で乾燥させ (7Aと表示)、他方の膜はスチームドラム乾燥機で乾燥させた (7Bと表示)。2種の膜のK<sub>UF</sub>値を乾燥の前後両方において測定し、結果を下記に示す。

## 【0083】

【表8】

K <sub>UF</sub>	(キャストしたまま) (psi) [kPa]
21	[145]
17	[117]

した方法に従って製造した。それぞれの膜につき、K<sub>UF</sub>、および厚さで割った圧力降下 (ΔP) (in. Hg/mil および cmHg/μm) を測定し、結果を下記に示す。

## 【0086】

【表9】

試料	$K_{UF}$ (psi) [kPa]	$\Delta P/mil$ (in. Hg/mil) [cm Hg/ $\mu m$ ]
8A	12 [83]	1.50 [0.15]
8B	12 [83]	1.32 [0.13]
8C	13 [90]	1.50 [0.15]
8D	16 [110]	3.27 [0.33]
8E	17 [117]	2.84 [0.28]
8F	17 [117]	2.93 [0.29]
8G	17 [117]	2.63 [0.26]
8H	17 [117]	4.27 [0.43]
8I	18 [124]	2.65 [0.27]
8J	18 [124]	4.06 [0.41]
8K	19 [131]	3.90 [0.39]
8L	21 [145]	11.20 [1.12]
8M	21 [145]	5.33 [0.53]
8N	22 [152]	20.75 [2.08]
8O	22 [152]	7.85 [0.79]
8P	23 [159]	8.00 [0.80]
8Q	23 [159]	14.40 [1.44]
8R	23 [159]	11.00 [1.10]
8S	24 [165]	12.08 [1.21]
8T	24 [165]	14.96 [1.50]
8U	24 [165]	14.07 [1.41]
8V	24 [165]	11.93 [1.19]
8W	24 [165]	14.52 [1.45]
8X	24 [165]	9.70 [0.97]
8Y	25 [172]	22.27 [2.23]

得られたデータを、膜の厚さで割った膜を越えた側の圧力降下 ( $\Delta P$ ) (in. Hg/milおよびcmHg/ $\mu m$ ) の形で対数目盛り上に、膜の $K_{UF}$  (psiおよびkPa) に対して、図4のグラフとしてプロットした。描かれた線は最小二乗法を適用した数値であり、相関係数0.87を有する。これらのデータから明らかなように、 $K_{UF}$ が増大すると圧力降下が濾過膜の厚さの関数として対数的に増大する。この関係は等方性濾過膜に特徴的なものであり、本発明の濾過膜が等方性であることを確認する。

【0087】本明細書に引用した参考文献すべてが、これらの全体を参考としてここに採用される。

【0088】本発明を好ましい態様につき記載したが、これらの好ましい製品および方法の変更を採用することは当業者に自明であり、本発明は本明細書に詳述したものと異なる様式で実施しうるものとする。従って、本発明は特許請求の範囲に定められた本発明の精神および

範囲に含まれるすべての変更を包含する。

【0089】本発明の実施態様は以下の通りである。

【0090】1. 約4 dyne/cmの界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15 psiの $K_{UF}$ を有する、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜。

【0091】2. 膜が約15-約50 psiの $K_{UF}$ を有する、上記第1項に記載の膜。

【0092】3. 膜が少なくとも約17 psiの $K_{UF}$ を有する、上記第1項に記載の膜。

【0093】4. 膜が約17-約40 psiの $K_{UF}$ を有する、上記第3項に記載の膜。

【0094】5. 膜が約18-約30 psiの $K_{UF}$ を有する、上記第4項に記載の膜。

【0095】6. 膜が $T_1$ バクテリオファージに対して少なくとも約 $10^8$ の力価低下を有する、等方性、スキンレス、多孔質ポリフッ化ビニリデン膜。



【0096】7. 膜がPP7バクテリオファージに対して約 $10^2$ 以下の力価低下を有する、上記第6項に記載の膜。

【0097】8. 膜がPR772大腸菌ファージに対して少なくとも約 $10^8$ の力価低下を有する、上記第6項に記載の膜。

【0098】9. 膜がPP7バクテリオファージに対して約 $10^2$ 以下の力価低下を有する、上記第8項に記載の膜。

【0099】10. 膜がPP7バクテリオファージに対して少なくとも約 $10^8$ の力価低下を有する、上記第8項に記載の膜。

【0100】11. 膜が約20mil以下の厚さを有する、上記第6項に記載の膜。

【0101】12. 膜が約5mil以下の厚さを有する、上記第11項に記載の膜。

【0102】13. 膜が約3-約5milの厚さを有する、上記第12項に記載の膜。

【0103】14. 膜が約20mil以下の厚さを有する、上記第8項に記載の膜。

【0104】15. 膜が約5mil以下の厚さを有する、上記第14項に記載の膜。

【0105】16. 膜が約3-約5milの厚さを有する、上記第15項に記載の膜。

【0106】17. 膜が約20mil以下の厚さを有する、上記第9項に記載の膜。

【0107】18. 膜が約5mil以下の厚さを有する、上記第17項に記載の膜。

【0108】19. 膜が約3-約5milの厚さを有する、上記第18項に記載の膜。

【0109】20. 約4dyne/cmの界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15psiの $K_{VF}$ を有する、上記第6項に記載の膜。

【0110】21. 膜が約15-約50psiの $K_{VF}$ を有する、上記第20項に記載の膜。

【0111】22. 膜が少なくとも約17psiの $K_{VF}$ を有する、上記第6項に記載の膜。

【0112】23. 膜が約17-約40psiの $K_{VF}$ を有する、上記第22項に記載の膜。

【0113】24. 膜が約18-約30psiの $K_{VF}$ を有する、上記第23項に記載の膜。

【0114】25. 約4dyne/cmの界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15psiの $K_{VF}$ を有する、上記第8項に記載の膜。

【0115】26. 膜が約15-約50psiの $K_{VF}$ を有する、上記第25項に記載の膜。

【0116】27. 膜が少なくとも約17psiの $K_{VF}$ を有する、上記第8項に記載の膜。

【0117】28. 膜が約17-約40psiの $K_{VF}$ を有する、上記第27項に記載の膜。

【0118】29. 膜が約18-約30psiの $K_{VF}$ を有する、上記第28項に記載の膜。

【0119】30. 約4dyne/cmの界面張力を有する液体対を用いて試験した場合、少なくとも約15psiの $K_{VF}$ を有する、上記第9項に記載の膜。

【0120】31. 膜が約15-約50psiの $K_{VF}$ を有する、上記第30項に記載の膜。

【0121】32. 膜が少なくとも約17psiの $K_{VF}$ を有する、上記第9項に記載の膜。

【0122】33. 膜が約17-約40psiの $K_{VF}$ を有する、上記第32項に記載の膜。

【0123】34. 膜が約18-約30psiの $K_{VF}$ を有する、上記第33項に記載の膜。

【0124】35. 膜が、膜を親水性にして蛋白質の吸着を受けにくくするポリマーの表面被膜を含む、上記第1項に記載の膜。

【0125】36. ポリマーが、ヒドロキシル官能基を有する1種または2種以上のアクリル系またはメタクリル系モノマーを含む、上記第35項に記載の膜。

【0126】37. ポリマーがヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、およびヒドロキシプロピルメタクリレートよりなる群から選ばれる1種または2種以上のモノマーを含む、上記第36項に記載の膜。

【0127】38. ポリマーがヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、またはそれらの組み合わせを含む、上記第37項に記載の膜。

【0128】39. ポリマーがさらにポリエチレングリコール600ジメタクリレートを含む、上記第38項に記載の膜。

【0129】40. ポリマーがヒドロキシプロピルアクリレートを含む、上記第38項に記載の膜。

【0130】41. ポリマーがさらにポリエチレングリコール600ジメタクリレートを含む、上記第40項に記載の膜。

【0131】42. ポリマーが膜上に放射線グラフトされている、上記第36項に記載の膜。

【0132】43. 放射線が電子ビーム線である、上記第42項に記載の膜。

【0133】44. 膜が、膜を親水性にして蛋白質の吸着を受けにくくするポリマーの表面被膜を含む、上記第6項に記載の膜。

【0134】45. ポリマーが、ヒドロキシル官能基を有する1種または2種以上のアクリル系またはメタクリル系モノマーを含む、上記第44項に記載の膜。

【0135】46. ポリマーがヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、およびヒドロキシプロピルメタクリレートよりなる群から選ばれる1種または2種以上のモノマーを含む、上記第45項に記載の膜。

【0136】47. ポリマーがヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記第46項に記載の膜。

【0137】48. ポリマーがさらにポリエチレングリコール600ジメタクリレートを含む、上記第47項に記載の膜。

【0138】49. ポリマーがヒドロキシプロピルアクリレートを含む、上記第47項に記載の膜。

【0139】50. ポリマーがさらにポリエチレングリコール600ジメタクリレートを含む、上記第49項に記載の膜。

【0140】51. ポリマーが膜上に放射線グラフトされている、上記第45項に記載の膜。

【0141】52. 放射線が電子ビーム線である、上記第51項に記載の膜。

【0142】53. 膜から液体を除去するのに十分な条件下で膜をマイクロ波照射することにより湿式キャスト膜を乾燥させる点において改良された、多孔質膜の製造方法。

【0143】54. 膜がポリフッ化ビニリデンを含む、上記第53項に記載の方法。

【0144】55. ポリフッ化ビニリデンおよびそれに対する溶剤を含むキャストリング溶液を調製し、該キャストリング溶液を約57-約60℃の均一な温度に加熱し、該キャストリング溶液を支持体上に展延してフィルムを形成し、該フィルムを急冷浴中で急冷して、これにより多孔質膜を形成させ、そして該多孔質膜を洗浄および乾燥させることを含む、膜の製造方法。

【0145】56. キャスティング溶液温度が約58-約60℃である、上記第55項に記載の方法。

【0146】57. 膜をマイクロ波照射することにより少なくとも部分的に乾燥させる、上記第55項に記載の方法。

【0147】58. 膜を親水性にして蛋白質の吸着を受けにくくするポリマーの表面被膜を膜に付与するために、膜を処理することを含む、上記第55項に記載の方法。

【0148】59. 処理が、ヒドロキシル官能基を有する1種または2種以上のアクリル系またはメタクリル系モノマーを含むポリマーを膜の表面に結合させることを含む、上記第58項に記載の方法。

【0149】60. ポリマーがヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、およびヒドロキシプロピルメタクリレートよりなる群から選ばれる1種または2種以上のモノマーを含む、上記第59項に記載の方法。

【0150】61. ポリマーがヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、またはこれらの組み合わせを含む、上記第60項に記載の方法。

【0151】62. ポリマーがさらにポリエチレングリ

コール600ジメタクリレートを含む、上記第61項に記載の方法。

【0152】63. ポリマーがヒドロキシプロピルアクリレートを含む、上記第61項に記載の方法。

【0153】64. ポリマーがさらにポリエチレングリコール600ジメタクリレートを含む、上記第63項に記載の方法。

【0154】65. ポリマーが膜上に放射線グラフトされている、上記第59項に記載の方法。

【0155】66. 放射線が電子ビーム線である、上記第65項に記載の方法。

【0156】67. 上記第55項に記載の方法により製造された膜。

【0157】68. 上記第1項に記載の膜に流体を導通することを含む、流体の濾過方法。

69. 流体が膜に導通される前に $10^2/\text{ml}$ を越えるウイルスを含み、膜に導通された後に $10^2/\text{ml}$ 未満のウイルスを含む、上記第68項に記載の方法。

【0158】70. 流体が膜に導通される前に $10^4/\text{ml}$ を越えるウイルスを含む、上記第69項に記載の方法。

【0159】71. 流体が膜に導通された後にウイルスを含まない、上記第69項に記載の方法。

【0160】72. 流体がウイルスを含む、上記第68項に記載の方法。

【0161】73. 流体が膜に導通された後にウイルスを含まない、上記第72項に記載の方法。

【0162】74. 上記第6項に記載の膜に流体を導通することを含む、流体の濾過方法。

30 75. 流体が膜に導通される前に $10^2/\text{ml}$ を越えるウイルスを含み、膜に導通された後に $10^2/\text{ml}$ 未満のウイルスを含む、上記第74項に記載の方法。

【0163】76. 流体が膜に導通される前に $10^4/\text{ml}$ を越えるウイルスを含む、上記第75項に記載の方法。

【0164】77. 流体が膜に導通された後にウイルスを含まない、上記第75項に記載の方法。

【0165】78. 流体がウイルスを含む、上記第74項に記載の方法。

40 【0166】79. 流体が膜に導通された後にウイルスを含まない、上記第78項に記載の方法。

【0167】80. 重なり、かつシールされて、外表、内部、および2末端を備えたチューブ状構造を形成した側面を有し、このチューブの末端に末端キャップがシールされ、これらの末端キャップの少なくとも1つがチューブの内部へ達しうる中心開口を備え、かつこれらのシールがすべて流体機密である、上記第1項に記載の膜を含むフィルター要素。

【0168】81. 膜が波形に形成された、上記第80項に記載のフィルター要素。

31

【0169】82. 膜の側面のうち少なくとも1つが多孔質支持体層に付着した、上記第80項に記載のフィルター要素。

【0170】83. 膜および多孔質支持体層が波形に形成された、上記第82項に記載のフィルター要素。

【0171】84. フィルター要素が互いに付着した多数の膜を含む、上記第83項に記載のフィルター要素。

【0172】85. それぞれの膜が付着している多孔質支持体層により膜が分離された、上記第84項に記載のフィルター要素。

【0173】86. 重なり、かつシールされて、外表、内部、および2末端を備えたチューブ状構造を形成した側面を有し、このチューブの末端に末端キャップがシールされ、これらの末端キャップの少なくとも1つがチューブの内部へ達しうる中心開口を備え、かつこれらのシールがすべて流体機密である、上記第6項に記載の膜を含むフィルター要素。

【0174】87. 膜が波形に形成された、上記第86項に記載のフィルター要素。

【0175】88. 膜の側面のうち少なくとも1つが多孔質支持体層に付着した、上記第86項に記載のフィルター要素。

【0176】89. 膜および多孔質支持体層が波形に形

32

成された、上記第88項に記載のフィルター要素。

【0177】90. フィルター要素が互いに付着した多数の膜を含む、上記第89項に記載のフィルター要素。

【0178】91. それぞれの膜が付着している多孔質支持体層により膜が分離された、上記第90項に記載のフィルター要素。

【図面の簡単な説明】

【図1】Aは、500×の倍率で撮影した本発明のポリフッ化ビニリデン膜の走査電子顕微鏡写真である。Bは、5.0K×の倍率で撮影した本発明のポリフッ化ビニリデン膜の走査電子顕微鏡写真である。

【図2】Aは、10.0K×の倍率で撮影した本発明のポリフッ化ビニリデン膜の上面の走査電子顕微鏡写真である。Bは、10.0K×の倍率で撮影した本発明のポリフッ化ビニリデン膜の底面の走査電子顕微鏡写真である。

【図3】キャストイング溶液温度(℃)と得られた膜の $K_{UF}$  (psiおよびkPa)との関係を示す曲線を描いたグラフである。

【図4】膜の厚さで割った膜前後の圧力降下( $\Delta P$ ) (in. Hg/mlおよびcmHg/ $\mu$ m; 対数目盛り)と膜の $K_{UF}$  (psiおよびkPa)との関係を示す線を描いたグラフである。

【図3】

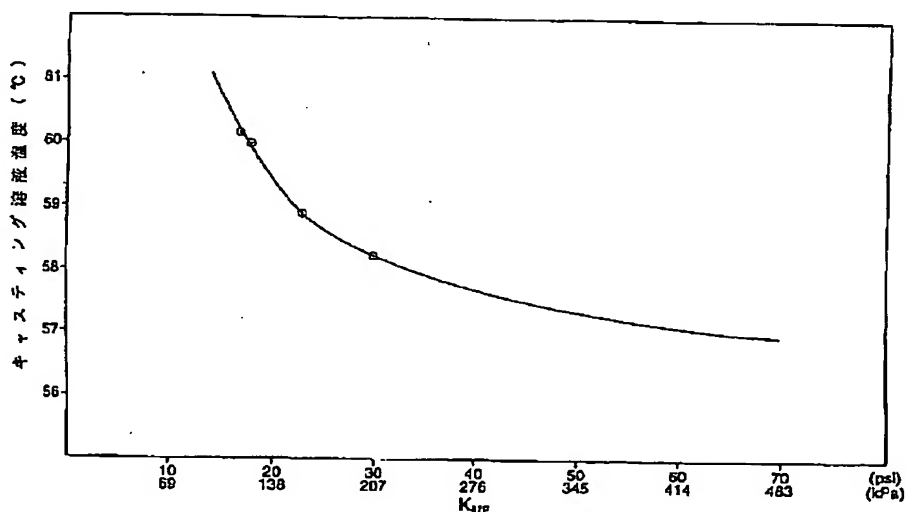
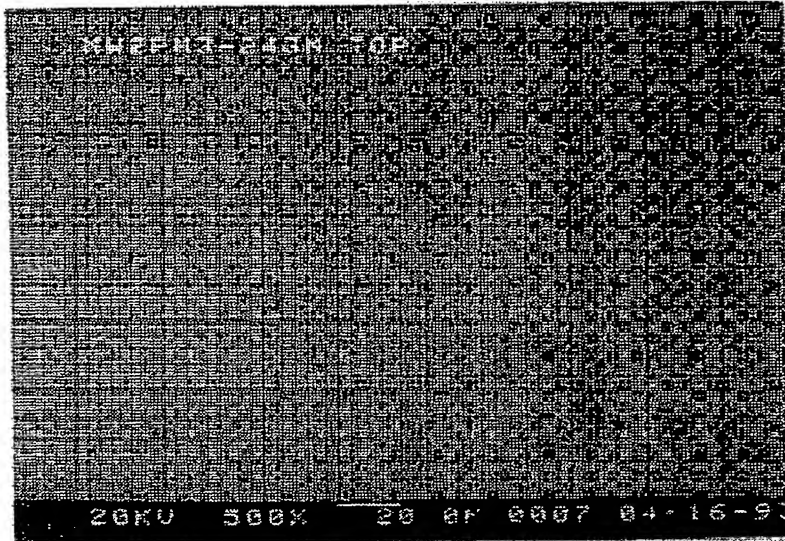


FIG. 3

【図1】

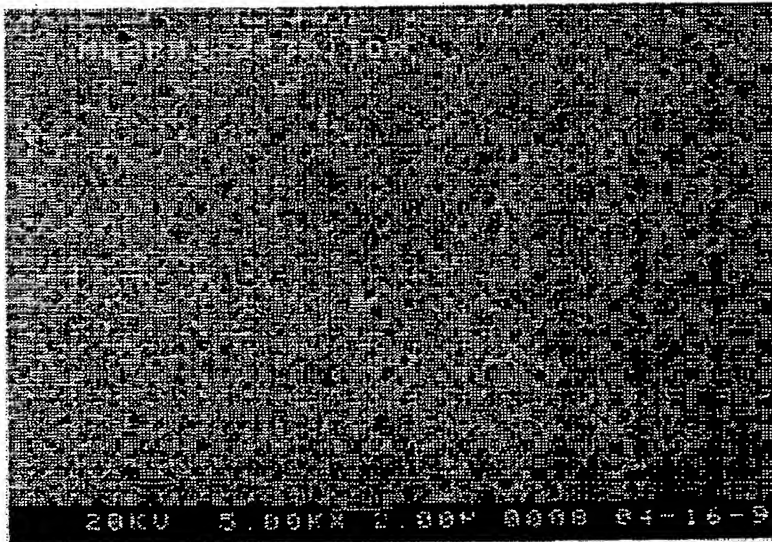
写真代用図面



写真

FIG. 1A

写真



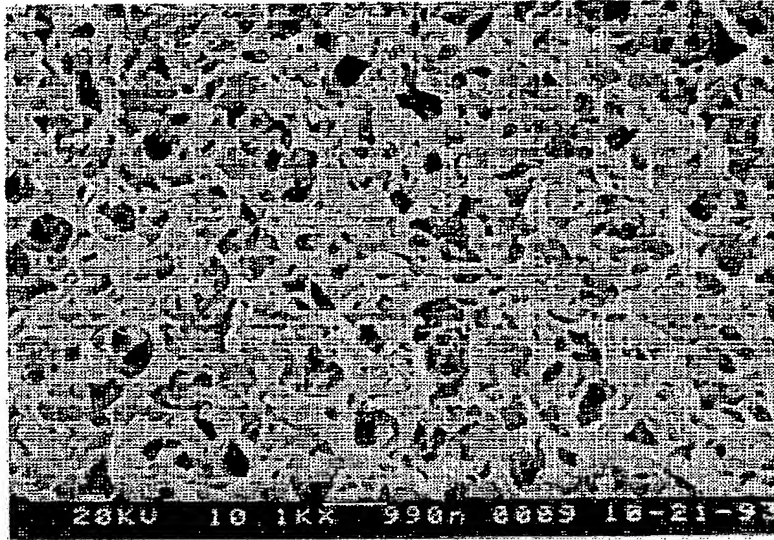
写真

FIG. 1B

写真

【図2】

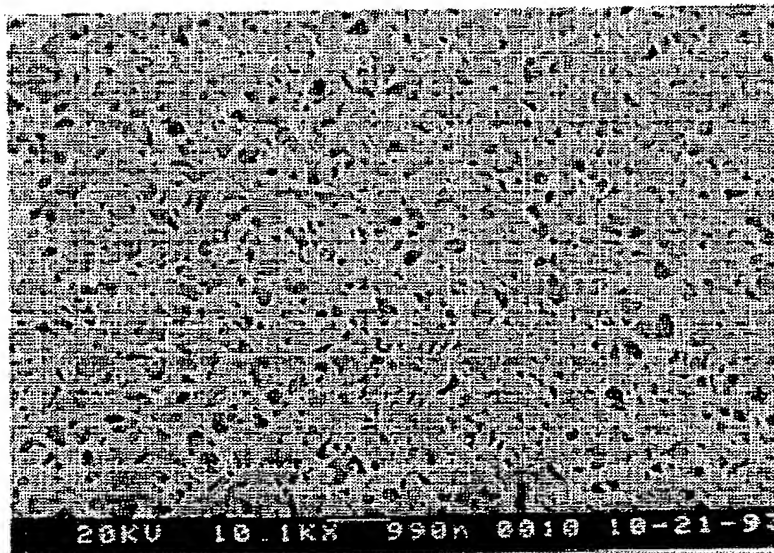
写真代用図



写真

FIG. 2A

写真



写真

FIG. 2B

写真

【図4】

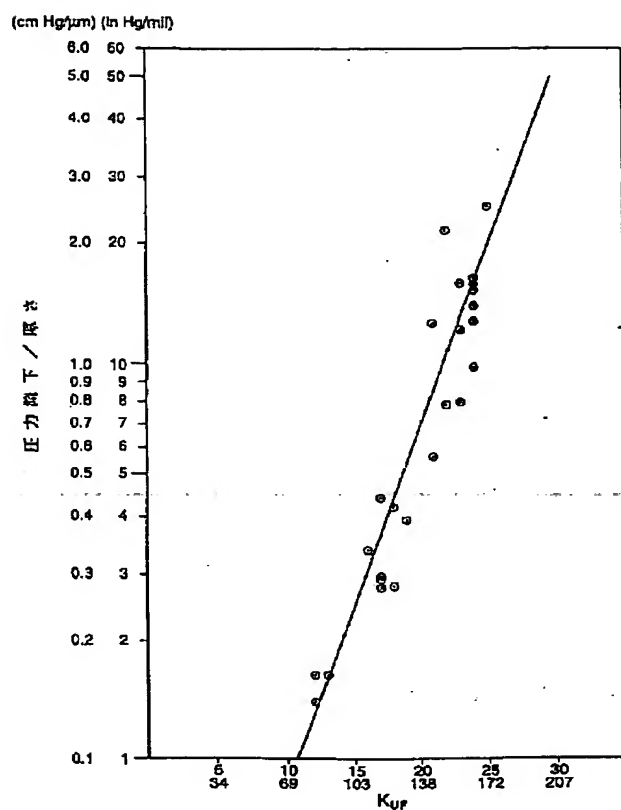


FIG. 4

フロントページの続き

(72)発明者 イオアニス・ビー・シブサス  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州11375, フ  
 ォレスト・ヒルズ, セヴンティサード・ロ  
 ード 110-31, ナンバー3ディー

(72)発明者 グレゴリー・シー・ラビサーダ  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州11795, ウ  
 エスト・イズリブ, アダムズ・アベニュー  
 1931

(72)発明者 ジョゼフ・グレッグ  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州11545, グ  
 レン・ヘッド, グレン・ヘッド・ロード  
 129

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**